

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. R. Hohenfellner)

Rückwirkung verstärkter intrauteriner Diurese auf den Harnleiter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
WILFRIED SCHIMMEL
aus Alsheim

Mainz 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. R. Hohenfellner)

RÜCKWIRKUNG VERSTÄRKTER INTRAUTERINER
DIURESE AUF DEN HARNLEITER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Wilfried SCHIMMEL

aus

Alsheim

Mainz 1980



Dekan: Prof. Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Prof. Dr. R. Hohenfellner

2. Gutachter: Prof. Dr. K. F. Klippel

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Okt. 1980

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>VORBEMERKUNGEN</u>	1
2.1. Zur Anatomie des Ureters	1
2.2. Zur Entwicklungsgeschichte des Ureters	2
2.3. Zur Ätiologie des Megaureters	3
2.4. Zur Pathophysiologie des Megaureters	5
3. <u>FRAGESTELLUNG</u>	5
4. <u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	6
4.1. Allgemeine Versuchsbedingungen	6
4.2. Meßmethoden	7
4.3. Statistische Auswertung der Ergebnisse	8
4.4. Meßfehler	8
4.5. Schwangerschaft	10
5. <u>ERGEBNISSE</u>	11
5.1. Makroskopische Beurteilung	15
5.2. Histometrische Befunde	19
6. <u>DISKUSSION</u>	24
6.1. Beispiele experimentell erzeugter Erweiterungen der ableitenden Harnwege	24
6.2. Interpretation der Ergebnisse	24
6.3. Chronologische Beziehung zwischen der Entwicklung der Niere, der Uretermuskulatur, Durchgängigkeit des Ureters und Einsetzen der Urinproduktion	26
6.4. Funktion der fetalen Niere	28
6.5. Diuretika und Schwangerschaft	28
7. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	30
8. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	33

1. EINLEITUNG

1923 führte CAULK den Begriff des Megaloureters ein und verstand darunter einen kongenital erweiterten Ureter (primären Megaureter) ohne Obstruktion (12).

Dieser Begriff wird in der Literatur nicht einheitlich angewandt. Es spielen neben der oben genannten Obstruktion noch Kriterien wie chronische Infektionen, Urethra- oder Blasen-halsobstruktion sowie neuromusculäre Anomalien und Blasen-entleerungsstörungen als Einteilungskriterien eine Rolle (40, 47, 71).

Nach LEFF kommt die Achalasie des Harnleiters, bzw. der primäre Megaureter relativ selten vor, während der sogenannte Hydroureter (sek. Megaureter) häufig in der Urologie des Kindes zu finden ist (41). Von 526 Patienten mit erweiterten Uretern fanden sich nach den Unterlagen des New York Hospital von 1932-1972 80 Patienten mit 113 kongenitalen Megauretern (55). Neben den isoliert vorkommenden erweiterten Harnleitern finden sich in der Literatur auch Berichte über Syndrome, die mit einem Megaureter einhergehen (11, 23, 52, 59, 79, 82), darunter das Prune belly Syndrom, eine kongenitale Ureter-dilatation, verbunden mit weiteren Mißbildungen der ableitenden Harnwege, Kryptorchismus und einen Defekt der Bauchwandmuskulatur (1).

2. VORBEMERKUNGEN

2.1. Zur Anatomie des Ureters

In den gängigen Lehrbüchern der Anatomie wird der Ureter als ein Schlauch, gebildet von drei Muskelschichten, einer inneren und äußeren Längsschicht sowie einer mittleren zirkulären Schicht beschrieben. Nach SAPPY und SCHNEIDER ist die Muskulatur des Ureters netzförmig angeordnet,

und MURNAGHAN beschreibt den Harnleiter als einen Muskelschlauch, der kein Zeichen einer Schichtung der Muskelbündel aufweist (51, 61, 62). Die Muskulatur des Ureters bildet Spiralen, und zumindest distal der Linea terminalis sind die inneren Windungen steil und die äußeren horizontal, so daß sie auf Querschnitten als innere longitudinal und äußere horizontale Muskelschicht erscheinen. Im Gegensatz zum Beckenteil des Harnleiters kann man im abdominalen Bereich von keiner Schichtung sprechen (32). Die nervöse Versorgung des Ureters erfolgt durch den Sympathikus und den Parasympathikus, wobei der erstere bei weitem überwiegt (5, 22, 24, 25, 63, 80, 81). Dabei fällt der Hauptanteil der Nervenendigungen (zumindest bei der Ratte) auf die Muskulatur der Arteriolen. Nur 3 % entfallen auf die Muskulatur der Ureterwand (36).

2.2. Zur Entwicklungsgeschichte des Ureters

Bis zur 14. Woche besteht der Ureter des menschlichen Feten aus lockerem Bindegewebe ohne differenzierte Muskelzellen. Erst in der 16. Woche finden sich dünne, von lockerem Bindegewebe umgebene glatte Muskelbündel in der extravescicalen Ureterenwand. Die Differenzierung des Muskelgewebes schreitet craniocaudal fort. In der 20. Woche enthält die gesamte extravescicale Wand glatte Muskelbündel, die im lumbalen Bereich am stärksten ausgeprägt sind. Im intramuralen Bereich des Harnleiters sowie am Blasendreieck lassen sich zu dieser Zeit noch keine Muskelzellen erkennen. Diese zeigen sich in letzteren erst zwischen der 22. und 24. Woche (72). In der ersten Phase der Entwicklung (vom 28. $\pm$ 1 bis 35. $\pm$ 1 Tag) sind die fetalen Ureteren vollständig durchgängig. Vom 37. $\pm$ 1 bis zum 41. $\pm$ 1 Tage jedoch verschließt sich das Lumen der Harnleiter, beginnend im mittleren Drittel nach caudal und cranial fortschreitend. Etwa am 39. Tage bilden beide Ureteren solide Epithelschnüre. Noch bevor

dieser Prozess abgeschlossen ist, beginnt wieder vom mittleren Drittel ausgehend, die Rekanalisierung, wobei der distale Teil zuletzt rekanalisiert wird (60).

2.3. Zur Ätiologie des Megaureters

TACCUOLI sieht in dem Prozess der Obliteration und Rekanalisierung mit den daraus eventuell am distalen Ureterende zurückbleibenden Klappen einen wesentlichen Grund für die Entstehung des kongenitalen Megaureters (60, 72). Supra- und infravesicale Obstruktion einschließlich neurogene Blasenentleerungsstörungen ebenso wie der vesico-ureterale Reflux, die Infektion sowie unklare Ursachen mögen zur Dilatation des Harnleiters beitragen (9, 37, 40). CUSSEN räumt wie STEPHENS sowohl eine obstruktive als auch eine nicht obstruktive Ätiologie der Megaureteren ein, wobei die Ursache der Obstruktion sowohl in einer Atresie, einer Stenose oder in Ureterklappen liegen kann (15, 69). MOLLARD spricht von einem funktionellen Hindernis in Höhe des Ureter-Blasenüberganges (50). MARK sieht in Veränderungen am Blasendreieck die Entstehungsursache und räumt bei keiner nachweisbaren Veränderung in diesem Bereich kongenitale Ursachen ein (47). Nur während der Fetalzeit und in den ersten Lebensmonaten können relevante Erweiterungen des Harnleiters zustande kommen (40). Verschiedene Autoren weisen auf Diabetes insipidus und auf genetische Faktoren als mögliche Entstehungsursache hin (7, 13, 34, 35, 46, 57).

DEBLED untersuchte 50 kongenitale Megaureteren, bei denen sich ausnahmslos Obstruktionen im blasennahen Teil darstellten (20, 21). Er unterteilt diese in 4 Gruppen:

1. Kollagenhypertrophie im Bereich der letzten 2-3 cm des Ureters mit Rückbildung bzw. Schwund der betreffenden Muskulatur
2. Abweichungen des Muskelgewebes, gekennzeichnet durch Auflösung der Struktur mit oder ohne Muskelhypertrophie
3. Disembryoplasia fibro-epithelialis , eine Mißbildung mit mehreren Ureterlichtungen neben einer Hauptlichtung
4. eine Gewebsanarchie, wobei Bindegewebe, Muskulatur und Epithelsystem völlig desorganisiert waren.

EMERY und GILL teilen die Ureteren in 5 Klassen ein (26)

A: den normalen Ureter

B: den Ureter mit unregelmäßiger Erweiterung

C: den leicht dilatierten Ureter mit Muskelhypertrophie und -hyperplasie

D: den dekompensierten, verlängerten und erweiterten Ureter mit Muskelhypertrophie und -hyperplasie

E: den vollständig dekompensierten, weit verlängerten und erweiterten Ureter mit Zunahme des elastischen Bindegewebes, jedoch ohne Zunahme der Muskulatur.

Nur bei den Gruppen D und E fanden die Autoren eine fehlerhafte Uretermündung. Es wurden Kinder mit erweiterten Uretern beobachtet, die bei einer späteren Untersuchung ein normales Kaliber aufwiesen. Möglicherweise lagen in diesen Fällen Ureteren vom Typ E vor, die zwar keine bedeutende Muskelzunahme zeigten, jedoch aufgrund ihres vermehrten elastischen Bindegewebes bei einer Reduktion des Druckes ihr normales Lumen einnehmen und somit suffizient werden konnten.

2.4. Zur Pathophysiologie des Megaureters

Es erhebt sich nun die Frage, inwiefern der dilatierte Ureter seiner physiologischen Aufgabe gerecht werden kann. Nach BÄCKLUND behält der Ureter trotz seiner Weite seine Kontraktionsfähigkeit bei, doch da bei der ablaufenden Peristaltik das Lumen nicht genügend eingeeengt wird, wird der Urin nicht in genügendem Umfang in die Blase befördert: der Megaureter ist somit insuffizient (6). ONG beschäftigte sich mit der Frage des vesico-ureteralen Refluxes bei Hunden mit erweiterten Harnleitern (53). Er fand, daß bei Megaureteren im Gegensatz zu nicht dilatierten Ureteren, schon bei relativ niedrigem Blaseninnendruck (unter 10 mm Hg) ein Reflux nachzuweisen ist und der Blasendruck voll auf das Nierenbecken übertragen wird. Bei nur leicht erweiterten Harnleitern glich der Nierenbeckeninnendruck jenen bei nicht dilatierten Ureteren mit Reflux, d.h. er blieb etwa 5 mm Hg unter dem Blasendruck. Mit dem bei Megaureteren oft vorkommenden Reflux, zusammen mit der Insuffizienz der Muskulatur, kommt es besonders leicht zu aufsteigenden Harnwegsinfektionen.

3. FRAGESTELLUNG

Nachdem wir wissen, daß sowohl der Diabetes insipidus renalis als auch zentralis zu einer Megasierung der Harnleiter führen kann, interessiert uns die Frage, ob diese Veränderungen auch im Tierexperiment erzeugt werden können, ob die Verabreichung eines Diuretikums an schwangeren Ratten eine Dilatation der fetalen Ureteren bewirkt (7, 13, 34, 35, 46, 57). WLADIMIROFF konnte mittels Ultraschallmessungen der fetalen Blase nachweisen, daß Furosemid, in der 32.-40. Schwangerschaftswoche verabreicht, zu einer deutlichen Steigerung der intrauterinen Harnproduktion führt (83).

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. Allgemeine Versuchsbedingungen

10 Wistar-Ratten (Versuchsgruppe 2) wurde vom 1.-20. Schwangerschaftstag täglich 100 mg/kg Körpergewicht Chlorthalidon (Hygroton^R, Ciba-Geigi), ein Diuretikum, das am proximalen Tubulus die Na⁺-Rückresorption hemmt und am distalen Tubulus die K⁺-Sekretion erhöht, per Magensonde in 2%igem Stärkeschleim als Vehikel verabreicht (8, 27, 28, 30, 56, 67, 68, 77, 78, 84). Parallel zur Versuchsgruppe 2 wurden 6 Tiere als Kontrollgruppe (Kontrollgruppe 1) mit 2%igem Stärkeschleim behandelt.

Tab. 1: Versuchsanordnung

Gr.	Anzahl d. Muttertiere	Behandlung der Muttertiere vom 1.-20. Schwangerschaftstag	Zahl der unters. Tiere/Ureteren	Zahl d. histol. Schnitte	mittlere Zahl der Schnitte pro Ureter
1	6	Vehikel (2%iger Stärkeschleim)	18/36 Feten vom 21. Tag (Sectio)	1229	34
2	10	100 mg Chlorthalidon/kg KG	33/66 Feten vom 21. Tag (Sectio)	2346	36

Die Ratten wurden mit Altrumin 1314 (Altrogge, Lage/Lippe) und Wasser ad libidum ernährt. Der Schwangerschaftseintritt wurde durch die Scheidenabstrichmethode bestimmt. Täglich wurden die Tiere 1 mal kontrolliert. Der Tag, an dem zum ersten mal Spermien im Abstrich nachgewiesen wurden, zählte dabei als erster Schwangerschaftstag.

Die Muttertiere wurden am 21. Tag p.c. durch Kopfschlag und Eröffnen der Carotiden getötet und die Feten per Sectio entnommen.

Die 51 entnommenen Feten, d.h. 18 Tiere der Kontrollgruppe 1, darunter 10 männliche und 8 weibliche, sowie 33 Tiere der Versuchsgruppe 2, 18 männliche und 15 weibliche, wurden in 4%iger gepufferter Formalinlösung fixiert. Unter einem Stereomikroskop der Firma Zeiss wurden bei 4-facher Vergrößerung nach Abtrennen der vorderen und seitlichen Bauchwand die Nieren, Ureteren und Blasen präpariert und anschließend fotografiert (Abb. 2-7). Die 102 Ureteren wurden mit dem Mikrotom geschnitten, ein Schnitt je 100 μ , und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die mittlere Schnittdicke, gemessen bei 1000-facher Vergrößerung an 20 Präparaten betrug $4,9 \pm 0,62 \mu$.

4.2. Meßmethoden

Die Schnitte wurden mittels eines Projektionsmikroskopes der Firma Leitz bei 250-facher Vergrößerung auf Papier übertragen und der äußere und innere Harnleiterumfang mit einem Kartenmesser gemessen. Da es teilweise artefiziell zur Ablösung des Epithels kam, wurde der innere Umfang entlang der Basalmembran bestimmt. Aus diesen Werten wurde der mittlere Durchmesser, die mittlere Wandstärke, sowie die mittlere Querschnittsfläche eines jeden Ureters berechnet. Der Variationskoeffizient betrug bei 10maliger Messung eines Harnleiterumfangs 0,8 %.

4.3. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Einzelne Schnitte durch einen Ureter sagen wenig aus, da dieser auch bei standardisierter Schnitt-Technik schräg angeschnitten sein kann. Zum anderen kann der Schnitt, da der Urin mit peristaltischen Wellen in die Blase befördert wird, im Bereich eines Wellentales oder eines Wellenberges liegen. Um hierdurch bedingte Fehler vernachlässigbar klein zu halten, wurden durch die im Mittel etwa 3,5 mm langen Ureteren durchschnittlich 35 Schnitte gelegt, wodurch sich eine Gesamtzahl von 3575 Schnitten ergab. Die Mittelwerte der einzelnen Ureteren wurden durch den Rang-Summen-Test nach WILCOXON für unverbundene (Kontrolle-Versuch, männlich-weiblich) und verbundene (links-rechts) Stichproben verglichen.

4.4. Meßfehler

Da die dilatierten Ureteren in der Regel mäanderförmig verlaufen, kann, wie oben erwähnt, eine zu große Fläche durch schräges Anschneiden vorgetäuscht werden. Der dadurch auftretende Fehler wurde folgendermaßen kalkuliert: Die Versuchstiere mit dem auffälligsten Ureterverlauf wurden ausgewählt. Bei 9 (20 %) von 44 Ureteren wurde ein abnorm verlaufendes Segment markiert. Die Abschnitte A-B sowie C-D wurden an diesen Ureteren bei 30-facher Vergrößerung gemessen (siehe Abb. 1).

FALSCHES MESSUNG DES URETERDURCHMESSERS DURCH SCHLEIFENFÖRMIGEN VERLAUF

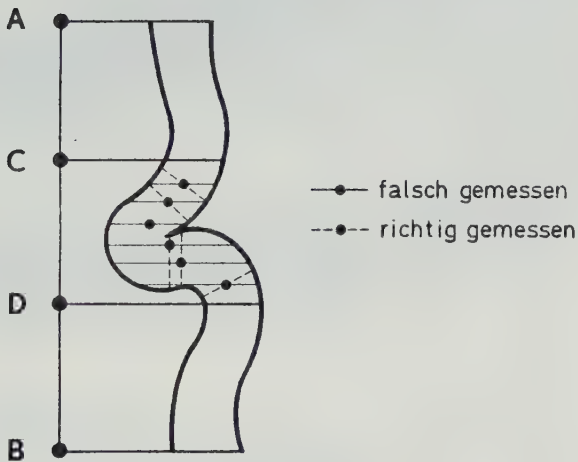


Abb. 1:

C-D: abnorm verlaufendes Harnleitersegment

A-B: Abstand zwischen subpelvinem und prävesi-
calem Ureterquerschnitt

Die Gesamtlänge der oben genannten 44 Harnleiter betrug 374 cm, wovon 26 cm bzw. 7 % einen abnorm gewundenen Verlauf aufwiesen. Somit wurden bei 7 % der Ureteren aller Versuchsfeten falsch zu große Werte bestimmt. In Abständen von einem halben Zentimeter wurden bei den 26 cm pathologisch verlaufender Segmente falsche, wie in der Versuchsanordnung bestimmte, und richtig gemessene Werte verglichen (Abb. 1). Da falsche und richtig bestimmte Werte nur bei 7 % der Harnleiter der Versuchsgruppe um 22 % abwichen, kann man den Fehler in einer Größenordnung von 2 % annehmen, womit er im Bereich der Meßgenauigkeit liegt.

4.5. Schwangerschaft

Tab. 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Parameter der Schwangerschaft. Während bei der mittleren Anzahl der Feten pro Muttertier kein markanter Unterschied auffiel, zeigten die mit Chlorthalidon behandelten Muttertiere eine geringere mittlere Gewichtszunahme als die Kontrolltiere.

Tab. 2: Einfluß von Chlorthalidon auf das Gewichtsverhalten der Muttertiere während der Schwangerschaft, die Anzahl der Feten pro Sectio, die Anzahl der Resorptionen sowie das Fetalgewicht (Mittelwerte und Standardabweichung)

Gr.	Gew.Zun. der Muttertiere in der Schwangerschaft (g)	Feten pro Muttertier	Resorptionen pro Lebendgeburt	Fetalgewicht (g)
1	118 $\pm$ 20 n = 7	11,6 $\pm$ 1,7	1/81 (1,2 %)	3,37 $\pm$ 0,29
2	98 $\pm$ 17 n = 10	10,9 $\pm$ 1,8	2/109 (1,8%)	3,32 $\pm$ 0,24

5. ERGEBNISSE

Tab. 3-6 gibt einen Überblick über den Außen- sowie Innendurchmesser der Versuchs- wie auch der Kontrolltiere getrennt in rechts und links, sowie nach männlich und weiblich.

Tab. 3: Muttertiere vom 1.-20. Tag unbehandelt
Feten vom 21. Tag
Meßgröße: Ureter-Außendurchmesser (mm)
n = Anzahl der histol. Schnitte pro Ureter
 $\bar{x}$ = Mittelwert
S = Standardabweichung

Gr. 1	KONTROLLE			LINKS		RECHTS	
	männl.	n	$\bar{x}$	S	n	$\bar{x}$	S
2 - 1		40	0,200	0,021	42	0,213	0,025
2 - 2		40	0,155	0,013	42	0,156	0,018
2 - 3		37	0,160	0,039	37	0,151	0,026
3 - 1		14	0,198	0,026	43	0,156	0,020
3 - 2		39	0,203	0,035	40	0,184	0,037
3 - 3		23	0,193	0,029	13	0,167	0,031
4 - 1		27	0,199	0,027	33	0,186	0,025
5 - 1		36	0,202	0,016	34	0,169	0,018
5 - 2		29	0,197	0,029	45	0,158	0,028
6 - 1		35	0,207	0,033	26	0,200	0,032
n		10			10		
$\bar{x}$		32	0,191	0,026	35	0,174	0,026
S		8	0,018	0,008	9	0,020	0,006
	weibl.	n	$\bar{x}$	S	n	$\bar{x}$	S
1 - 1		26	0,185	0,018	29	0,198	0,023
1 - 2		35	0,237	0,047	36	0,185	0,029
1 - 3		39	0,215	0,035	44	0,168	0,020
4 - 1		34	0,159	0,024	34	0,162	0,020
4 - 2		38	0,178	0,018	40	0,186	0,017
5 - 1		36	0,228	0,033	42	0,196	0,036
6 - 1		36	0,176	0,032	24	0,162	0,028
6 - 2		28	0,178	0,033	33	0,150	0,041
n		8			8		
$\bar{x}$		34	0,195	0,030	35	0,176	0,027
S		4	0,028	0,009	6	0,017	0,008

Tab. 4: Muttertiere vom 1.-20. Tag behandelt
 Chlorthalidon 100 mg/kg Körpergew. p.o.
 Feten vom 21. Tag
 Meßgröße: Ureter-Außendurchmesser (mm)
 n = Anzahl der histol. Schnitte pro Ureter
 $\bar{x}$ = Mittelwert
 S = Standardabweichung

Gr. 2	VERSUCH	LINKS			RECHTS		
	männl.	n	$\bar{x}$	S	n	$\bar{x}$	S
	11 - 1	22	0,355	0,064	24	0,264	0,072
	12 - 1	33	0,281	0,056	30	0,233	0,046
	13 - 1	30	0,234	0,063	34	0,323	0,091
	13 - 2	37	0,220	0,066	40	0,528	0,129
	13 - 3	24	0,265	0,083	38	0,245	0,059
	14 - 1	41	0,247	0,057	37	0,214	0,029
	14 - 2	39	0,259	0,065	32	0,259	0,085
	14 - 3	35	0,277	0,074	40	0,204	0,034
	14 - 4	40	0,246	0,085	43	0,203	0,048
	15 - 1	26	0,300	0,099	36	0,258	0,056
	15 - 2	42	0,299	0,075	46	0,210	0,037
	15 - 3	32	0,333	0,112	25	0,351	0,099
	15 - 4	36	0,234	0,066	41	0,186	0,049
	17 - 1	40	0,413	0,164	30	0,458	0,121
	18 - 1	35	0,337	0,095	44	0,367	0,102
	18 - 2	37	0,374	0,155	46	0,305	0,121
	18 - 3	42	0,283	0,082	40	0,278	0,053
	20 - 1	41	0,247	0,061	29	0,192	0,040
	n	18			18		
	$\bar{x}$	35	0,289	0,089	36	0,282	0,071
	S	6	0,054	0,035	6	0,094	0,033
	weibl.	n	$\bar{x}$	S	n	$\bar{x}$	S
	11 - 1	30	0,252	0,061	33	0,249	0,052
	11 - 2	48	0,310	0,087	47	0,206	0,042
	12 - 1	37	0,400	0,117	39	0,217	0,047
	12 - 2	40	0,376	0,111	36	0,370	0,100
	16 - 1	34	0,294	0,112	27	0,329	0,085
	16 - 2	34	0,277	0,081	41	0,256	0,086
	16 - 3	21	0,309	0,078	41	0,278	0,105
	16 - 4	43	0,211	0,063	44	0,255	0,086
	17 - 1	36	0,224	0,091	37	0,250	0,069
	17 - 2	30	0,324	0,091	26	0,225	0,043
	19 - 1	41	0,243	0,061	47	0,315	0,109
	19 - 2	33	0,251	0,062	21	0,228	0,043
	19 - 3	39	0,284	0,066	46	0,251	0,072
	20 - 1	21	0,501	0,151	29	0,297	0,089
	20 - 2	27	0,319	0,055	31	0,377	0,126
	n	15			15		
	$\bar{x}$	34	0,305	0,086	36	0,273	0,077
	S	7	0,074	0,027	8	0,053	0,027

Tab. 5: Muttertiere vom 1.-20. Tag unbehandelt
Feten vom 21. Tag
Meßgröße: Ureter-Innendurchmesser (mm)
n = Anzahl der histol. Schnitte pro Ureter
 $\bar{x}$ = Mittelwert
S = Standardabweichung

Gr. 1	KONTROLLE		LINKS		RECHTS		
	männl.	n	$\bar{x}$	S	n	$\bar{x}$	S
2 - 1		40	0,160	0,024	42	0,174	0,027
2 - 2		40	0,116	0,012	42	0,112	0,015
2 - 3		37	0,125	0,037	37	0,123	0,023
3 - 1		14	0,160	0,026	43	0,119	0,022
3 - 2		39	0,167	0,036	40	0,144	0,032
3 - 3		23	0,159	0,030	13	0,132	0,032
4 - 1		27	0,161	0,023	33	0,154	0,038
5 - 1		36	0,159	0,026	34	0,134	0,017
5 - 2		29	0,158	0,027	45	0,119	0,022
6 - 1		35	0,164	0,030	26	0,155	0,027
n		10			10		
$\bar{x}$		32	0,153	0,027	35	0,136	0,026
S		8	0,017	0,007	9	0,020	0,007
	weibl.	n	$\bar{x}$	S	n	$\bar{x}$	S
1 - 1		26	0,128	0,011	29	0,138	0,016
1 - 2		35	0,200	0,045	36	0,146	0,021
1 - 3		39	0,180	0,036	44	0,133	0,015
4 - 1		34	0,124	0,019	34	0,123	0,013
4 - 2		38	0,140	0,016	40	0,146	0,016
5 - 1		36	0,184	0,029	42	0,154	0,034
6 - 1		36	0,138	0,030	24	0,126	0,023
6 - 2		28	0,143	0,032	33	0,111	0,030
n		8			8		
$\bar{x}$		34	0,155	0,027	35	0,135	0,021
S		4	0,029	0,011	6	0,014	0,007

Tab. 6: Muttertiere vom 1.-20. Tag behandelt
 Chlorthalidon 100 mg/kg Körpergew. p.o.
 Feten vom 21. Tag
 Meßgröße: Ureter-Innendurchmesser (mm)
 n = Anzahl der histol. Schnitte pro Ureter
 $\bar{x}$ = Mittelwert
 S = Standardabweichung

Gr. 2	VERSUCH		LINKS		RECHTS		
	männl.	n	$\bar{x}$	S	n	$\bar{x}$	S
	11 - 1	22	0,313	0,060	24	0,222	0,071
	12 - 1	33	0,236	0,056	30	0,187	0,046
	13 - 1	30	0,182	0,062	34	0,274	0,090
	13 - 2	37	0,170	0,069	40	0,478	0,126
	13 - 3	24	0,213	0,083	38	0,193	0,060
	14 - 1	41	0,200	0,059	37	0,174	0,029
	14 - 2	39	0,211	0,067	32	0,206	0,086
	14 - 3	35	0,232	0,054	40	0,164	0,031
	14 - 4	40	0,209	0,090	43	0,163	0,051
	15 - 1	26	0,240	0,100	36	0,206	0,056
	15 - 2	42	0,250	0,082	46	0,166	0,033
	15 - 3	32	0,285	0,108	25	0,309	0,101
	15 - 4	36	0,188	0,061	41	0,136	0,048
	17 - 1	40	0,370	0,163	30	0,417	0,116
	18 - 1	35	0,291	0,092	44	0,319	0,100
	18 - 2	37	0,332	0,159	46	0,261	0,125
	18 - 3	42	0,241	0,083	40	0,239	0,055
	20 - 1	41	0,207	0,061	29	0,152	0,039
	n	18			18		
	$\bar{x}$	35	0,243	0,084	36	0,237	0,073
	S	6	0,055	0,032	6	0,093	0,034
	weibl.	n	$\bar{x}$	S	n	$\bar{x}$	S
	11 - 1	30	0,208	0,060	33	0,209	0,053
	11 - 2	48	0,270	0,086	47	0,163	0,048
	12 - 1	37	0,351	0,113	39	0,172	0,046
	12 - 2	40	0,324	0,111	36	0,319	0,097
	16 - 1	34	0,255	0,111	27	0,288	0,082
	16 - 2	34	0,234	0,080	41	0,203	0,084
	16 - 3	21	0,256	0,095	41	0,230	0,105
	16 - 4	43	0,165	0,056	44	0,214	0,083
	17 - 1	36	0,176	0,094	37	0,205	0,073
	17 - 2	30	0,277	0,090	26	0,181	0,042
	19 - 1	41	0,188	0,060	47	0,269	0,113
	19 - 2	33	0,210	0,062	21	0,184	0,045
	19 - 3	39	0,233	0,075	46	0,195	0,071
	20 - 1	21	0,460	0,151	29	0,241	0,082
	20 - 2	27	0,284	0,067	31	0,336	0,129
	n	15			15		
	$\bar{x}$	34	0,260	0,087	36	0,227	0,077
	S	7	0,076	0,026	8	0,053	0,027

Da durch den Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied nachzuweisen ist, verglichen wir in den folgenden Abschnitten lediglich Kontrolle gegen Versuch und links gegen rechts.

5.1. Makroskopische Beurteilung

Bereits bei 4-facher Vergrößerung fiel auf, daß die Ureteren zahlreicher Versuchstiere (20 %) eine deutliche Dilatation und Schleifenbildung im Vergleich zu den Kontrolltieren aufwiesen, deren Ureteren ein dünneres Kaliber besaßen und gestreckter verliefen. Zusätzlich waren die Blasen größer, das heißt sie enthielten mehr Urin als die Blasen der Kontrolltiere.

Abb. 2 zeigt die Ureteren eines Feten einer unbehandelten Mutter im Vergleich zu den auffällig dilatierten Ureteren dreier Versuchstiere (Abb. 3 - 5). Vergleichende histologische Schnitte zeigen die Abb. 6 u. 7.

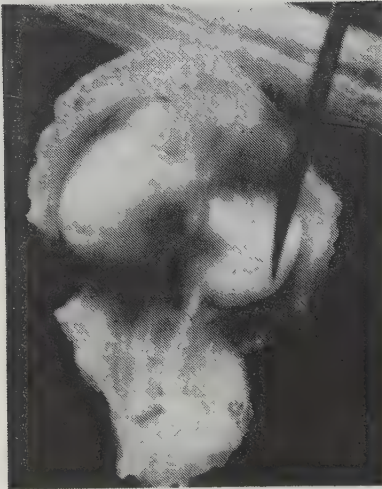


Abb. 2:

Kontrollgruppe 1
normalkalibrig und
gestreckt verlauf-
fende Ureteren



Abb. 3:

Versuchsgruppe 2
Chlorthalidon-Foet
terminale Dilatation
des rechten Ureters



Abb. 4:

Versuchsgruppe 2
Chlorthalidon-Foet
Dilatation und
Schlängelung beider
Ureteren über die
gesamte Länge

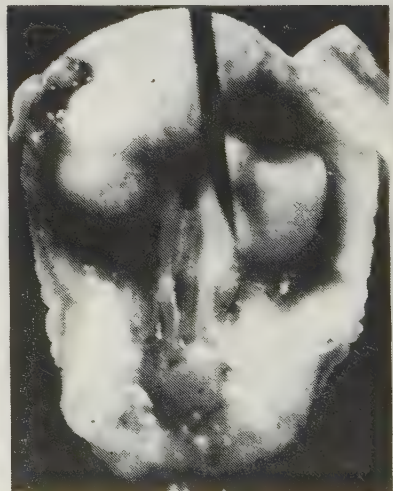


Abb. 5:

Versuchsgruppe 2
Chlorthalidon-Foet
Dilatation und ge-
streckter Ureter-
verlauf bds.

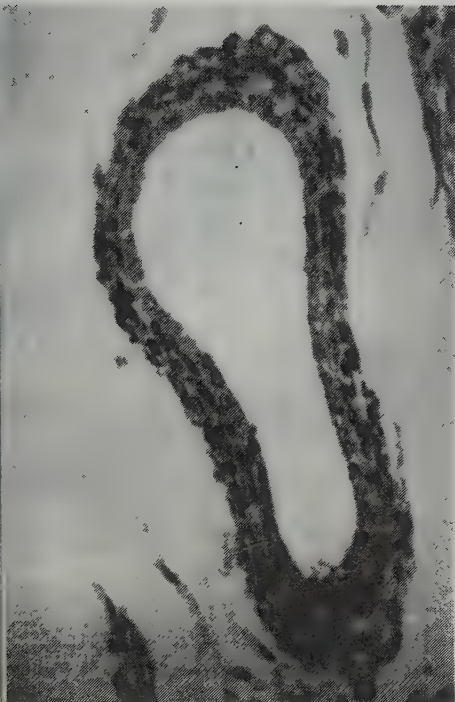
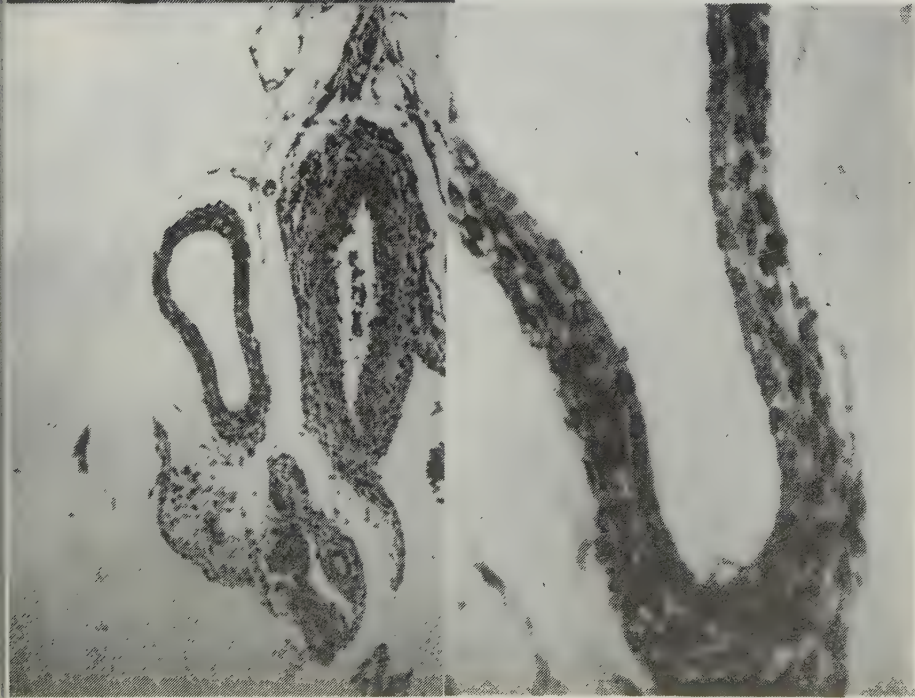


Abb. 6:

Kontrollgruppe 1
Mutter unbehandelt, Fet männlich
linker Ureter normalkalibrig
oben li Vergr. 100 x
oben re Vergr. 250 x
unten li Vergr. 400 x

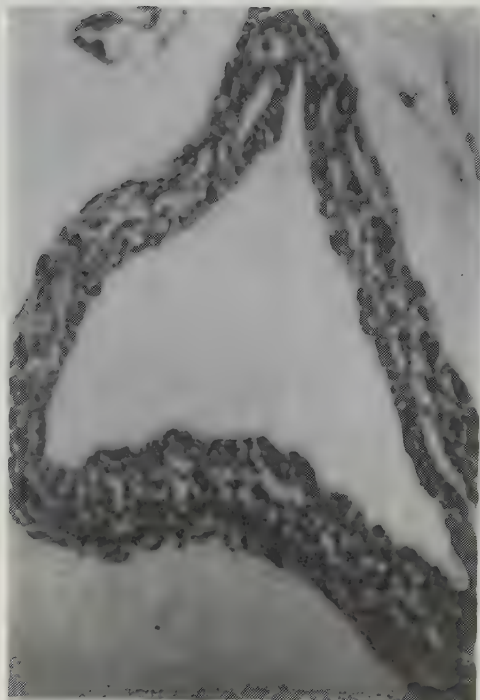


Abb. 7:

Versuchsgruppe 2

Mutter behandelt mit Chlorthalidon

vom 1. - 20. Tag

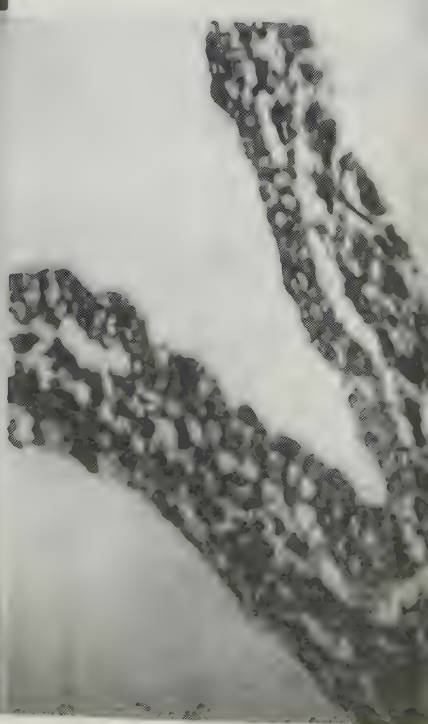
Fet männlich

Ureterdilatation links stärker ausgeprägt als rechts, deutliche Wandverdickung rechts

oben li Vergr. 100 x

oben re Vergr. 250 x

unten li Vergr. 400 x



5.2. Histometrische Befunde

Die Dilatation der Ureteren erwies sich bei den Versuchstieren als signifikant ($p < 0,001$), was auch für die Zunahme der Wandstärke zutraf ($p < 0,005$). Neben einer Erweiterung von 61 % ($\bar{x}$ rechts und links, sowie außen und innen) zeigten die Harnleiter der Feten, deren Mütter mit Chlorthalidon behandelt wurden, eine Wandverdickung von 16,5 % ($\bar{x}$ rechts und links). Der Innendurchmesser der Versuchstiere war links um 62 % bzw. rechts um 71 % erweitert, der äußere Durchmesser links um 53 % bzw. rechts um 59 %. Für die Wandstärke errechnete sich eine Zunahme von 17 % links und 16 % rechts. Die gesamte Querschnittsfläche nahm links um 135 % sowie rechts um 152 % zu, das Lumen war links um 164 % und rechts um 194 % vergrößert. Sowohl Außen- als auch Innendurchmesser waren links stets größer als rechts (6 % - 12 %). Die Rechts-Links-Unterschiede der Außendurchmesser der Kontrollgruppe ($p < 0,05$) sowie der Innendurchmesser der Versuchsgruppe ($p < 0,005$) waren dabei signifikant. In der Wandstärke traten keine signifikante Rechts-Links-Unterschiede auf (Tab. 7, Abb. 8-12).

Tab. 7: Mittelwerte der aus den gemessenen Umfängen errechneten Parameter:

Außendurchmesser (d_a), Innendurchmesser (d_i), Wanddicke (W)

$\bar{x}$ = Mittelwert aller Ureteren einer Gruppe

n = Anzahl der Ureteren

S = Standardabweichung

Vgr 1 unbehandelt

Kgr 2 Chlorthalidon

		Links	Rechts	Vergleich Links - Rechts
d_a (mm)	Vgr 1	$\bar{x}$ 0,193	0,175	$p > 0,05$ (0,0593)
		n 18	18	
		S 0,023	0,019	
	Kgr 2	$\bar{x}$ 0,296	0,278	<u>$p < 0,05$</u>
		n 33	33	
		S 0,064	0,077	
	Vergleich Vgr1 - Kgr2	<u>$p < 0,001$</u>	<u>$p < 0,001$</u>	
d_i (mm)	Vgr 1	$\bar{x}$ 0,154	0,136	<u>$p < 0,005$</u>
		n 18	18	
		S 0,022	0,017	
	Kgr 2	$\bar{x}$ 0,250	0,233	$p > 0,05$
		n 33	33	
		S 0,065	0,077	
	Vergleich Vgr1 - Kgr2	<u>$p < 0,001$</u>	<u>$p < 0,001$</u>	
W (mm)	Vgr 1	$\bar{x}$ 0,0196	0,0196	$p > 0,05$
		n 18	18	
		S 0,0027	0,0033	
	Kgr 2	$\bar{x}$ 0,0230	0,0228	$p > 0,05$
		n 33	33	
		S 0,0027	0,0025	
	Vergleich Vgr1 - Kgr2	<u>$p < 0,005$</u>	<u>$p < 0,005$</u>	

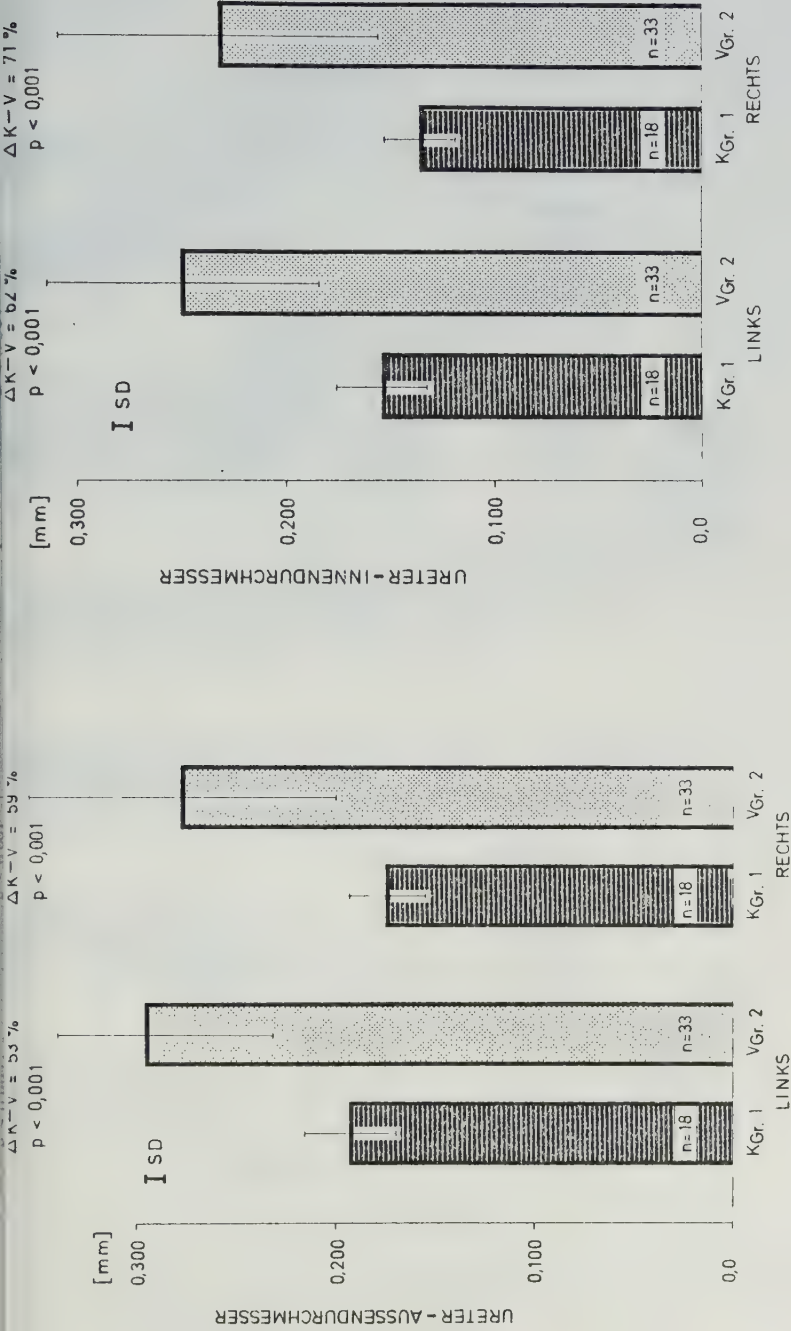


Abb. 8: Zu Abb. 8 u. 9: Zunahme ($\Delta K-V$) der Ureter-Außen- und Innendurchmesser nach Chlorthalidon-behandlung (VGr 2) im Vergleich zur Kontrollgruppe Kgr 1) (Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichung S)

Abb. 9:

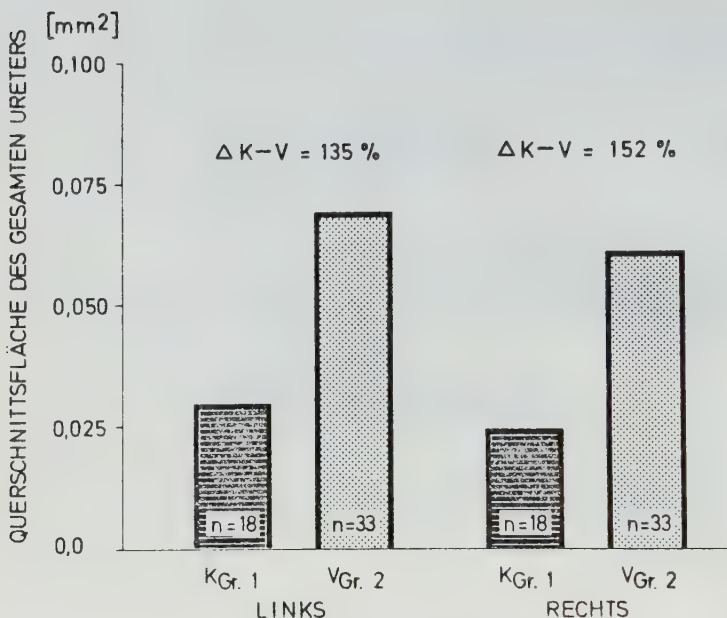
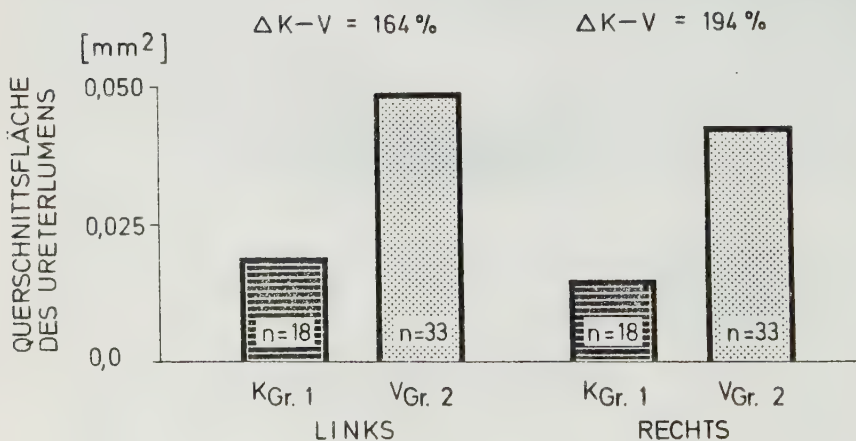


Abb. 10



Zu Abb. 10 u. 11:
Vergrößerung ($\Delta K-V$) der Ureterquerschnittsflächen nach
Chlorthalidonbehandlung (VGr 2) im Vergleich zur Kontroll-
gruppe (Kgr 1). Berechnung der Flächen aus den Mittelwerten
jeder Gruppe, deshalb keine Angabe der Standardabweichung.
dargestellt: Mittelwerte ($\bar{x}$)

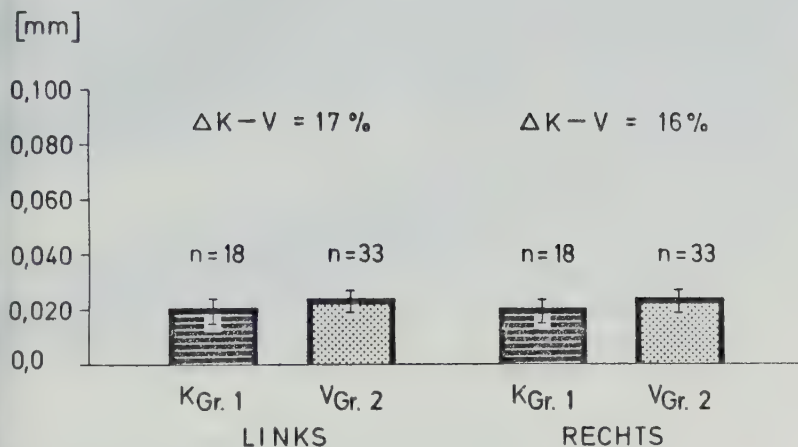


Abb. 12:

Wandverdickung ($\Delta K-V$) nach Chlorthalidonbehandlung
(Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichung S)

6. DISKUSSION

6.1. Beispiele experimentell erzeugter Erweiterungen der ableitenden Harnwege

TANAGHO gelang es, bei Schaffsfeten operativ eine partielle Obstruktion, einerseits der Urethra, andererseits des Ureters zu erzeugen (73). Bei Obstruktion der Urethra fand sich zwar eine Hypertrophie des Detrusor und der Harnröhrenmuskulatur, jedoch sowohl die Blasenwand, als auch der gesamte übrige obere Harntrakt zeigten keinerlei Veränderungen (74). Dies liegt wohl daran, daß der Urin durch den Urachus, dessen Obliteration durch den erhöhten Blasendruck verzögert abläuft, in höherem Maße als gewöhnlich in den Allantoissack fließt (38). OSTERHAGE gelang es, bei Schaffsfeten mit operativ erzeugter Stenose der Urethra mittels Ligatur des Urachus eine Dilation der Ureteren mit Wandhypertrophie zu erzeugen, was für die oben aufgeführte Hypothese spricht (54). Bei partieller Obstruktion des Ureters traten sowohl pathologische Veränderungen der Nieren als auch der Harnleiter auf (75). Es zeigte sich eine massive Hydronephrose mit Atrophie des Nierengewebes. Im Parenchym fielen cystische Hohlräume auf, bei denen es sich um extrem dilatierte Tubuli handelte. Die meisten Glomeruli zeigten degenerative Veränderungen. Die Ureteren der Tiere wiesen proximal der Stenose sowohl eine Muskelhypertrophie, als auch eine Dilatation auf. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit CUSSEN, dem es gelang, bei Hunden durch operative Stenosierung der Harnleiter obstructive Megaureteren zu erzeugen (16).

6.2. Interpretation der Ergebnisse

Neben organischen Hindernissen im Bereich der ableitenden Harnwege treten auch funktionelle Obstruktionen auf (41, 42, 50). Wir gingen bei den Überlegungen zu unseren

Versuchen von der Vorstellung aus, daß eine durch Chlorthalidon bedingte, verstärkte intrauterine Diurese beim Rattenfeten infolge der den Harnleiter übersteigenden Transportkapazität einer solchen Obstruktion entspricht. Nach den uns vorliegenden Ergebnissen wird diese Arbeitshypothese unterstützt. Es stellte sich heraus, daß die Ureteren der Feten, deren Eltern mit oben genanntem Diuretikum behandelt wurden, eine ausgeprägte Dilatation aufwiesen und die Wandstärke in geringerem Umfang zunahm. Gegenüber dem Durchmesser, der um 61 % erweitert war (Mittelwert aus links, rechts, außen und innen), nahm die Wandstärke mit 16,5 % (Mittelwert aus links und rechts) nur geringgradig zu. Die Querschnittsfläche (Mittelwert aus links, rechts, außen und innen) wies eine Zunahme von 161 % auf. Zwischen männlichen und weiblichen Feten traten keine Unterschiede auf. Nach MC LAUGHLIN und LIPSKY ist der linke Ureter häufiger dilatiert als der rechte (42, 45). Obwohl bei unseren Experimenten der linke Harnleiter weiter war als der rechte, kann man daraus keine erhöhte Neigung zu dessen Dilatation herleiten, da dieser Unterschied im gleichen Maße bei den Kontrollfeten auftrat. Schwierig ist die Zunahme der Wandstärke zu interpretieren. Ob es sich hierbei um eine Hypertrophie oder Hyperplasie handelt, geht aus unseren Experimenten nicht hervor. Jedoch erscheint es wahrscheinlich, daß bei diesen organisch nicht obstruktiven Megaureteren im Gegensatz zu sekundär erweiterten Harnleitern die adaptive Hyperplasie gegenüber der Hypertrophie überwiegt (31). Analog beobachtete KIVIAT eine Hyperplasie des kontralateralen Ureters nach einseitiger Nephrektomie als Folge eines kompensatorisch erhöhten Urinflusses (39). Im Gegensatz dazu steht bei obstruktiven Megaureteren die Muskelhypertrophie im Vordergrund (33, 49, 75). Sie geht, wie CUSSEN und GEE zeigen konnten, der Hyperplasie zeitlich voraus (15, 16, 17, 29). Demgegenüber fand

EMERY bei geringgradig erweiterten obstruktiven Harnleitern zuerst eine Hyperplasie, die bei stärkerer Dilatation allmählich in eine Hypertrophie überging (26). Man kann wohl davon ausgehen, daß die gefundenen Veränderungen eine Anpassung des Ureters an die veränderten Druck-Volumen Bedingungen darstellen, die zunächst zu einer adaptiven Hyperplasie führen, welche zunächst noch reversibel sein kann, die jedoch später eventuell zur irreversiblen Schädigung der Ureterwand führt (13, 65). Ob und in welchem Maße die Nieren der Feten durch Rückstau bzw. durch den erhöhten Druck geschädigt wurden, konnte durch unsere Versuchsanordnung nicht geklärt werden.

6.3. Chronologische Beziehung zwischen der Entwicklung der Niere, der Uretermuskulatur, Durchgängigkeit des Ureters und Einsetzen der Urinproduktion

Der Ureter ist offensichtlich in der Fetalzeit besonders anfällig für mechanische oder funktionelle Obstruktion (49). Schon gleich, nachdem er sich mit dem Nachnierengewebe vereint hat, transportiert er Urin in die Blase. Beim Schaf setzt die Urinproduktion etwa am 40. Schwangerschaftstag ein, und es gibt histologische und histochemische Beweise, daß die menschliche Niere bereits in der elften Woche funktioniert (19). Im 66 mm-Stadium enthält die fetale Blase beständig Urin, jedoch bereits bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 37 mm kann man Spuren davon in ihr finden. Die Nachniere beginnt bereits mit ihrer Funktion, bevor sich die Urniere zurückgebildet hat (48). LUDWIG vermutet den Beginn der Urinproduktion bereits in der 8. - 9. Woche (25 mm SSL) (43, 44). In Übereinstimmung mit CUSSEN besteht der Ureter des menschlichen Fetus nach den Ergebnissen von TACCIUOLI bis zur 14. Woche lediglich aus lockerem Bindegewebe, das heißt also, daß zu einem Zeitpunkt, zu dem die Urinproduktion längst begonnen hat, noch keine glatte Muskulatur im Bereich des Ureters entwickelt ist (16, 72).

Es scheint, daß dem Zeitraum zwischen der 12. und 24. Woche, in der sich die Muskulatur des Ureters entwickelt, für die Megasierung eine ätiologische Bedeutung zukommt. Da die Urinproduktion bereits vor dieser Zeit einsetzt, ist der Ureter in einem Stadium, in dem er nur von lockerem Bindegewebe umgeben ist, prädisponiert zu dilatieren (31), siehe dazu auch Abb. 13.

ZEITLICHE BEZIEHUNG ZWISCHEN REKANALISIERUNG DES URETERS, BEGINN DER URINPRODUKTION UND ENTWICKLUNG DER GLATTEN URETERMUSKULATUR

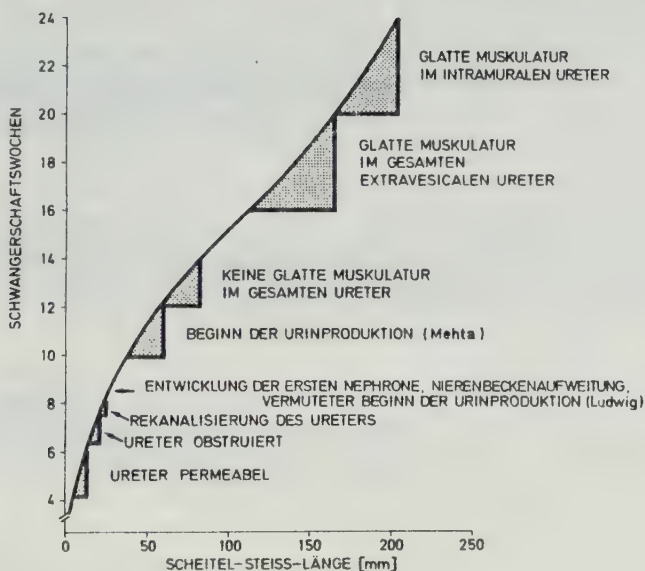


Abb. 13:

6.4. Funktion der fetalen Niere

ALEXANDER untersuchte die Nierenfunktion bei Schafsfeten (2, 3, 4). Im Schwangerschaftsalter von 61 Tagen, also kurz nach Beginn der Urinproduktion, war die glomeruläre Filtrationsrate pro kg Körpergewicht größer als bei den ausgewachsenen Schafen, doch am 142. Schwangerschaftstag war sie bis auf etwa ein Viertel der Werte der alten Tiere zurückgegangen. Vom 61.-130. Tag konnte die Wasserreabsorption nicht mit der Elektrolytreabsorption Schritt halten. Die Urinproduktion erreichte am 117. Schwangerschaftstag ihren Höhepunkt, um hiernach bis zur Geburt kontinuierlich abzufallen. SIEGEL untersuchte kurz nach ihrer Geburt 60 klinisch gesunde Kinder mit einer Schwangerschaftsdauer zwischen 27 und 40 Wochen (65). Er fand heraus, daß die Kreatinin-Clearance mit zunehmendem Schwangerschaftsalter ansteigt, während die Natriumausscheidung im Gegensatz dazu zurückgeht. Die glomeruläre Nierenfunktion stellt sich demnach im Laufe der Entwicklung früher ein als die tubuläre, woraus eine im Vergleich zum Erwachsenen erhöhte Urinproduktion pro kg Körpergewicht resultiert. Fehlende Uretermuskulatur und bereits unter physiologischen Bedingungen vorhandene große Harnmengen prädisponieren den Ureter während dieser kritischen Entwicklungsphase dazu, auf zusätzliche Druck- und Volumenbelastungen mit einer adaptativen, zunächst kompensierten und später dekompensierten Dilatation zu reagieren.

6.5. Diuretika und Schwangerschaft

Wie bereits erwähnt, ist erwiesen, daß die Verabreichung eines Diuretikums in der Schwangerschaft zu einer verstärkten Diurese beim Feten führt, jedoch ist der Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt (83). Es ist noch unklar, inwieweit in Abhängigkeit vom Reifegrad

des tubulären Apparates die Na^+ -Rückresorption gehemmt werden kann. Wie oben dargelegt, setzt die glomeruläre Funktion früher ein als die tubuläre, woraus beim Feten und im ersten Quartal nach der Geburt eine große Urinmenge mit einem niedrigen spezifischen Gewicht resultiert (4, 65). Bei Verabfolgung von Saluretika an Schwangere ist mit Nebenwirkungen zu rechnen, wobei eine mögliche Hypokaliämie im Vordergrund steht. Obwohl bei leichteren Störungen der Kaliumhomöostase nicht mit einem Effekt auf die Ureterperistaltik zu rechnen ist, läßt sich durch subletale K^+ -Injektionen die Kontraktionsfrequenz der Uretermuskulatur erhöhen, wogegen sie bei Hypokaliämie vermindert wird (10). Es kommt neben einer Verminderung der Konzentrationsfähigkeit der Niere auch zu morphologischen Veränderungen dieses Organs. Am schwersten sind, wie es aufgrund der verminderten Konzentrationsfähigkeit klinisch zu vermuten ist, die Sammelrohre und distalen Tubuli betroffen. Die Sammelrohre sind dilatiert, die Epithelzellen sind geschwollen und zeigen sowohl eine zytoplasmatische Granulation, als auch eine Vergrößerung ihrer Kerne. Daneben findet sich eine auffällige Vakuolenbildung in den Tubuluszellen (58). CROCKER züchtete menschliche Embryonen in Organkulturen mit verschiedenen Kaliumkonzentrationen (14). Bei einer Konzentration unter 6 mval/l bilden sich weniger Äste der Ureterknospe aus als unter normokaliämischen Bedingungen (5,5-10 mval/l bei embryonalen Verhältnissen). Die Nephronbildung wurde nicht ordnungsgemäß induziert und vereinzelt fand sich eine Dilatation der Ureterknospe. Dem Induktionseffekt der Ureterknospe wird eine wesentliche Bedeutung für die Ausdifferenzierung der Niere zugeschrieben, das heißt, es wäre bei einer fehlerhaften Ausdifferenzierung des glomerulären Apparates mit einer geringeren diuretischen Wirkung zu rechnen (76).

Hypokaliämie kann zu einer ADH-refraktären Störung der Wasserrückresorption infolge eines tubulären Schadens führen. Wie Untersuchungen an schwangeren Hunden, bei denen der K^+ -Spiegel durch Dialyse auf extrem niedrige Werte eingestellt wurde, vermuten lassen, ist jedoch bei den Feten, da die Plazenta offensichtlich einen Schutzeffekt auf die Erhaltung des fetalen Kaliumhaushaltes ausübt, nicht mit einer extremen Hypokaliämie zu rechnen (18, 64, 70). Daher ist es auch unwahrscheinlich, daß es aus diesem Grunde zu einem tubulären Schaden des Feten kommen kann, der in einer gesteigerten Diurese resultiert (58). Man kann nach dem gesagten davon ausgehen, daß es nach Verabreichung von Chlorthalidon in der Schwangerschaft bei den Feten zu einer verstärkten Diurese und einer dadurch bedingten Dilatation der Ureteren kommt. Stärkere Elektrolytstörungen sind aufgrund eines mütterlichen placentaren Mechanismus zur Erhaltung der fetalen Homöostase dabei nicht anzunehmen (66), weshalb Fehlbildungen der Nieren wie von CROCKER beschrieben und eine Beeinflussung der Ureterperistaltik unwahrscheinlich sind.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Neben organisch bedingten Harnabflußstörungen und anderen Faktoren wird im Sinne einer funktionellen Obstruktion eine gesteigerte intrauterine Diurese, die zur Überlastung der Transportkapazität des Harnleiters führt, als Ursache des kongenitalen Megaureters angenommen.

Um dieser Frage nachzugehen, wurde Ratten vom 1. bis 20. Schwangerschaftstag täglich 100 mg/kg Körpergewicht Chlorthalidon verabreicht. Die Tiere wurden am 21. Schwangerschaftstag getötet, die Feten per Sectio entnommen, deren Retroperitoneum mit Nieren, Ureteren und Blase präpariert, in Serienschritte aufgearbeitet und innere sowie äußere Umfänge der Ureteren bestimmt.

Die Ureteren der Feten der behandelten Muttertiere wiesen eine ausgeprägte Dilatation und eine geringere Wandverdickung auf. Der Mittelwert der Durchmesser (außen und innen, sowie rechts und links) nahm um 61 % zu und die

Wandstärke um 16,5 % ($\bar{x}$ rechts und links), während die mittlere Zunahme der Querschnittsfläche 161 % (außen und innen, sowie rechts und links) betrug.

Somit steht fest, daß Diuretika, an schwangeren Ratten verabreicht, in der gewählten Versuchsanordnung, zu einer gesteigerten intrauterinen Diurese und zu dadurch bedingten kongenitalen Megaureteren führen. Als ätiologischer Faktor wird auch eine eventuell durch Chlorthalidon bedingte Hypokaliämie diskutiert, der jedoch wegen eines placentaren Schutzmechanismus zur Aufrechterhaltung der fetalen K^+ -Homöostase wenig Bedeutung beigemessen wird.

Schwierig ist die Verdickung der Ureterwand zu interpretieren. Obgleich einiges dafür spricht, daß bei nicht obstruktiven Megauretern die Hyperplasie der glatten Muskeln gegenüber der Hypertrophie im Vordergrund steht, kann diese Frage durch die vorliegenden Untersuchungen nicht beantwortet werden.

Reversibilität, Abhängigkeit von Dosierung, Halbwertszeit und Wirkungsmechanismus des verwendeten Diuretikums sind weitere Fragen, die zur Zeit durch experimentelle Untersuchungen geklärt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Afifi, A.K., Rebeiz, J., Mire, J., Andonian, S.J., Der Kaloustian, V.M.:
The myopathology of the Prune Belly syndrome.
J.Neurol.Sci. 15, 153 (1972)
2. Alexander, D.P., Nixon, D.A., Widdas, W.F., Wohlzogen, F.X.:
Gestational variations in the composition of the fetal fluids and fetal urine in sheep.
J.Physiol. 140, 1 (1958)
3. Alexander, D.P., Nixon, D.A., Widdas, W.F., Wohlzogen, F.X.:
Renal function in the sheep fetus.
J.Physiol. 140, 14 (1958)
4. Alexander, D.P., Nixon, D.A., Widdas, W.F., Wohlzogen, F.X.:
Urine production in the fetal sheep.
J.Physiol. 130, 13 P (1955)
5. Aung-Khin, M.:
The innervation of the ureter.
Invest.Urol. 10, 370 (1973)
6. Bäcklund, L., Reuterskiöld, A.G.:
The abnormal ureter in children.
Scand.J.Urol.Nephrol. 3, 219 (1969)
7. Baum, N.H., Burger, R., Carlton, C.E. jun.:
Nephrogenic diabetes insipidus associated with posterior urethral valves.
Urology 4, 581 (1974)
8. Beisenherz, G., Koss, F.W., Klatt, L., Binder, B.:
Distribution of radioactivity in the tissues and excretory products of rats and rabbits following administration of C¹⁴-Hygroton.
Arch.int.Pharmacodyn. 161, 76 (1966)

9. Boix-Ochoa, J., Gonsalbez, R.:
Megaureter.
Mschr.Kinderheilk. 117, 225 (1969)
10. Boyarsky, S., Labay, P.:
Ureteral dynamics.
S. 56, Williams & Wilkins, Baltimore, 1972
11. Brühl, P., Hofmann, K.Th., Consiglio, L.:
Bilateraler kindlicher Megaureter bei doppelseitigem
Ureter bifidus.
Der Chirurg 41, 41 (1970)
12. Caulk, J.R.:
Megaloureter: Importance of uretero-vesical valve.
J.Urol. 9, 315 (1923)
13. Cenani, A., Friederiszick, F.K.:
Familiärer renaler Diabetes insipidus.
Z.Kinderheilk. 88, 329 (1963)
14. Crocker, J.F.S.:
Human embryonic kidneys in organ culture: abnormalities
of development induced by decreased potassium.
Science 181, 1178 (1973)
15. Cussen, L.J.:
The morphology of congenital dilatation of the ureter:
intrinsic ureteral lesions.
Aust.N.Z.J.Surg. 41, 185 (1971)
16. Cussen, L.J.:
The effect of incomplete chronic obstruction on the
ureteric muscle of the dog.
Invest.Urol. 10, 208 (1972)
17. Cussen, L.J., Tymms, A.:
Hyperplasia of ureteral muscle in response to acute
obstruction of the ureter.
Invest.Urol. 9, 504 (1972)

18. Dancis, J., Springer, D.:
Fetal homeostasis in maternal malnutrition:
potassium and sodium deficiency in rats.
Pediatr.Res. 4, 345 (1970)
19. Davies, J., Davies, D.V.:
The development of the mesonephrons of the sheep.
Proc.Zool.Soc. 120, 73 (1950)
20. Debled, G.:
L'étiologie du méga-uretère congénital primaire.
Acta Urol.Belg. 36, 129 (1968)
21. Debled, G.:
La pathologie obstructive congénitale de l'uretère terminal.
Acta Urol.Belg. 39, 371 (1971)
22. Dixon, J.S., Gosling, J.A.:
Histochemical and electron microscopic observations on
the innervation of the upper segment of the mammalian ureter.
J.Anat. 110, 57 (1971)
23. Dorémieux, J., Masson, J.-C., Bollack, C.:
Réflexions à propos d'un néoplasme prostatique et d'un
méga-uretère congénital bilatéral chez un homme de 71 ans.
J.Urol.Nephrol. 78, 527 (1972)
24. Duarte-Escalante, O., Labay, P., Boyarsky, S.:
The neurohistochemistry of mammalian ureter: a new com-
bination of histochemical procedures to demonstrate adrenergic,
cholinergic and chromaffin structures in the ureter.
J.Urol. 101, 803 (1969)
25. Elbadawi, A., Schenk, E.A.:
Innervation of the abdominopelvic ureter in the cat.
Am.J.Anat. 126, 103 (1969)

26. Emery, L.J., Gill, G.W.:
A classification and quantitative histological study of
abnormal ureters in children.
Br.J.Urol. 46, 69 (1974)
27. Furman, B.L.:
The hyperglycaemic effect of the diuretic Chlorthalidone.
J.Pharm.Pharmac. 23, Suppl. 226 s (1971)
28. Furman, B.L.:
The effect of Chlorthalidone on blood sugar and glucose
tolerance in the rat.
J.Pharm.Pharmac. 24, 962 (1972)
29. Gee, W.F., Kiviat, M.D.:
Ureteral response to partial obstruction.
Smooth muscle hyperplasia and connective tissue proliferation.
Invest.Urol. 12, 309 (1975)
30. Gessler, U., Neuhaus, M.:
Experimentelle Untersuchungen intra- und extrazellulärer
Elektrolyt-Wassergehaltsveränderungen nach Chlorthalidon-
behandlung.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 244, 63 (1962)
31. Gregoir, W.:
Structure et physiologie des méga-uretères congénitaux
déductions chirurgicales.
J.Urol.Nephrol. 80/ bis:457 (1974)
32. Hanna, M.K., Jeffs, R.D., Sturgess, J.M., Barkin, M.:
Ureteral structure and ultrastructure. Part. I.
The normal human ureter.
J.Urol. 116, 718 (1976)
33. Hanna, M.K., Wyatt, J.K.:
Primary obstructive megaureter in adults.
J.Urol. 113: 328 (1975)

34. Hoffmann, L.:
Die Bedeutung der Harnwegsveränderungen beim Diabetes insipidus für den Urologen.
Zschr.Urol. 66, 889 (1973)
35. Hoffmann, L.:
Das Diabetes-insipidus Syndrom und konsekutive Harnwegsveränderungen.
Dtsch.Ges. Wesen 29, 463 (1974)
36. Hoyes, A.D., Bourne, R., Martin, B.G.H.:
Ureteric vascular and muscle coat innervation in the rat. A quantitative ultrastructural study.
Invest.Urol. 14, 38 (1976)
37. Hutch, J.A., Tanagho, E.A.:
Etiology of non-occlusive ureteral dilatations.
J.Urol. 93, 117 (1965)
38. Jaqué, L.:
De la genère des liquides amniotique et allantoidien: cryoscopie et analyse chimiques.
Mém.cour.Acad.R.Belg. 63, 3 (1902)
39. Kiviat, M.D., Ross, R., Ansell, J.S.:
Smooth muscle regeneration in the ureter: electron microscopic and autoradiographic observation.
Am.J.Pathol. 72, 403 (1973)
40. Lassrich, A.:
Röntgendiagnostik des Megaureter.
Mschr.Kinderheilk. 117, 293 (1969)
41. Leff, L.O., Smith, J.P.:
Achalasia in children and adults.
Urology 2, 139 (1973)

42. Lipsky, H., Wendler, H., Hubmer, G.:
Der primär obstruktive Megaureter und seine Behandlung.
Wien.klin.Wochenschr. 86, 298 (1974)
43. Ludwig, E.:
Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Nachniere.
Acta Anat. 8, 1 (1949)
44. Ludwig, E.:
Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Nierenbeckens.
Acta Anat. 11, 120 (1950)
45. Mc Laughlin, A.P., Pfister, R.C., Leadbetter, W.F., Salz-
stein, S.L., Kessler, W.O.:
The pathology of primary megaloureter.
J.Urol. 109, 805 (1973)
46. Manson, A.D., Yalowitz, Ph.A., Randall, R.V., Greene, L.F.:
Dilatation of the urinary tract associated with pituitary
and nephrogenic diabetes insipidus.
J.Urol. 103, 327 (1970)
47. Mark, L.K., Moel, M.:
Primary megaloureter.
Radiology 93, 345 (1969)
48. Mehta, H.J.:
Development of the ureter.
in: H. Bergmann "The Ureter" S. 16, Harper & Row, New
York 1967
49. Mildemberger, H., Spieler, S.:
Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung des Hydro-
ureters bei kongenitalen subvesicalen Harnwegsobstruk-
tionen.
Mschr.Kinderheilk. 117, 208 (1969)

0. Mollard, P., Deasy, B., Mathon, C.:
Méga-uretères primitifs idiopathiques. Pathogénie et traitement.
Ann.Urol. 6, u.45 (1972)
1. Murnaghan, G.F.:
Renal pelvis and ureter. In Science Foundation of Surgery.
C. Wells & J. Kyle. New York American Elsevier, S. 280 (1967)
2. Niederhäusern, W. von, Tuchschnied, D.:
Une association mal connue: le méga-uretère congénital et le rein à méga-calices.
Ann.Urol. 5, u. 225 (1971)
3. Ong, T.H., Ferguson, R.S., Stephens, F.D.:
The pattern of intrapelvic pressures during vesicoureteral reflux in the dog with megaureters.
Invest.Urol. 11, 352 (1974)
4. Osterhage, H.R., Moormann, J.G., Eggers, H.D.:
Urodynamic effects of urethral obstruction. Animal experiments on fetal lambs.
Urol.Res. 4, 178 (1976)
5. Pitts, W.R. jr., Muecke, E.C.:
Congenital megaloureter: a review of 80 patients.
J.Urol. 111, 468 (1974)
6. Pulver, R., Wirz, H., Stenger, E.G.:
Über das Verhalten des Diuretikum Hygroton (G. 33 182) im Stoffwechsel.
Schweiz.med.Wochenschr. 89, 1130 (1959)
7. Ramsey, E.W., Morrin, P.A.E., Bruce, E.W.:
Nephrogenic diabetes insipidus associated with massive hydronephrosis and bladder neck obstruction.
J.Urol. 111, 225 (1974)

58. Relman, A.S., Schwartz, W.B.:
The kidney in potassium depletion.
Am.J.Med. 24, 764 (1958)
59. Reziginer, S., Wolff, R.:
Mégavissie «congénitale» avec méga-uretères et hydro-
néphrose géante chez un homme de 51 ans.
J.Urol.Néphrol. 77, 261 (1971)
60. Ruano-Gil, D., Coca-Payeras, A., Tajedo-Mateu, A.:
Obstruction and normal recanalisation of the ureter in
the human embryo.It's relation to congenital ureteric
obstruction.
Eur.Urol. 1, 287 (1975)
61. Sappy, C.: Zitiert von W. von Molendroff: In:"Der Exkre-
tionsapparat". Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des
Menschen. Berlin: Springer Verlag Bd. VIII S. 279 (1930)
62. Schneider, W.:
Die Muskulatur der oberen harnableitenden Wege.
2. Anat. Entwicklungsgesch. 109, 187 (1939)
63. Schulmann, C.C., Duarte-Escalante, O., Boyarsky, S.:
The ureterovesical innervation. A new concept based on
a histochemical study.
Br.J.Urol. 44, 698 (1972)
64. Serrano, C.V., Talbert, L.M., Welt, L.G.:
Potassium deficiency in the pregnant dog.
J.Clin.Invest. 43, 27 (1964)
65. Siegel, S.R., Oh, W.:
Renal function as a marker of human fetal maturation.
Acta Paediatr.Scand. 65, 481 (1976)
66. Stein, W.W., Halberstadt, E., Gerner, R., Römer, E.:
Beeinflussung der fetalen Nierentätigkeit durch Furosemid.
Arch.f.Gynäkol. 224, 114 (1977)

67. Stenger, E.G., Wirz, H., Pulver, R.:
Hygroton (G 33 182), ein neues Salidiuretikum mit protrahierter Wirkung.
Schweiz.med.Wochenschr. 89, 1126 (1959)
68. Stenger, E.G., Wirz, H.:
Pharmakologie und Wirkungsmechanismus von Hygroton.
Chemotherapia 1, 253 (1960)
69. Stephens, F.D.:
Idiopathic dilatations of the urinary tract.
J.Urol. 112, 819 (1974)
70. Stewart, E.L., Welt, L.G.:
Protection of the fetus in experimental potassium depletion.
Am.J.Physiol. 200, 824 (1961)
71. Strohmeier, P.:
Zur Nomenklatur des kongenitalen Megaureters.
Urol.int. 24, 344 (1969)
72. Tacciuoli, M., Lotti, T., Matteis, A. de, Laurenti, C.:
Development of the smooth muscle of the ureter and vesical trigone.
Eur.Urol. 1, 282 (1975)
73. Tanagho, E.A.:
Surgically induced partial urinary obstruction in the fetal lamb. I. Technique.
Invest.Urol. 10, 19 (1972)
74. Tanagho, E.A.:
Surgically induced partial urinary obstruction in the fetal lamb. II Ureteral obstruction.
Invest.Urol. 10, 25 (1972)
75. Tanagho, E.A.:
Surgically induced partial urinary obstruction in the fetal lamb. III. Ureteral obstruction.
Invest.Urol. 10, 35 (1972)

76. Unsworth, B., Grobstein, C.:
Induction of kidney tubules in mouse metanephrogenic mesenchyme by various embryonic mesenchymal tissues.
Develop.Biol. 21, 547 (1970)
77. Wales, J.K., Grant, A., Wolff, F.W.:
Studies on the hyperglycemic effects of nonthiazide diuretics.
J.Pharmacol.exp.Therap. 159: 229 (1968)
78. Wales, J.K., Bradley, P., Viktora, J., Wolff, F.W.:
The hyperglycemic and antidiuretic activity of a phtalimidine analogue: 1-Oxo-3-(4¹chlorophenyl)-3-hydroxy-isoindoline (c 3/76) (330 72).
Proc.Soc.exp.Biol. 128, 581 (1968)
79. Warter, J., Storck, D., Geisler, F.:
Agénésie rénale et méga-uretère contralatéral, associés à une sténose diaphragmatique du tronc coeliaque. Nouvelle contribution au syndrome phréno-coeliaque congénital.
Ann.Méd.interne 123, 387 (1972)
80. Wein, A.J., Leoni, J.V., Schoenberg, H.W., Jakobowitz, D.:
A study of the adrenergic nerves in the dog ureter.
J.Urol. 108, 232 (1972)
81. Weiss, R.M., Basset, A.L., Hoffmann, B.F.:
Adrenergic innervation of the ureter.
Invest.Urol. 16, 123 (1978)
82. Wiltshcke, H.:
Megaureter bei Bauchdeckenaplasie.
Mschr.Kinderheilk. 117, 210 (1969)

3. Wladimiroff, J.W.:

Effect of Frusemide on fetal urine production.

Br.J.Obstet.Gynaecol. 82, 221 (1975)

4. Wolf, K., Gessler, U.:

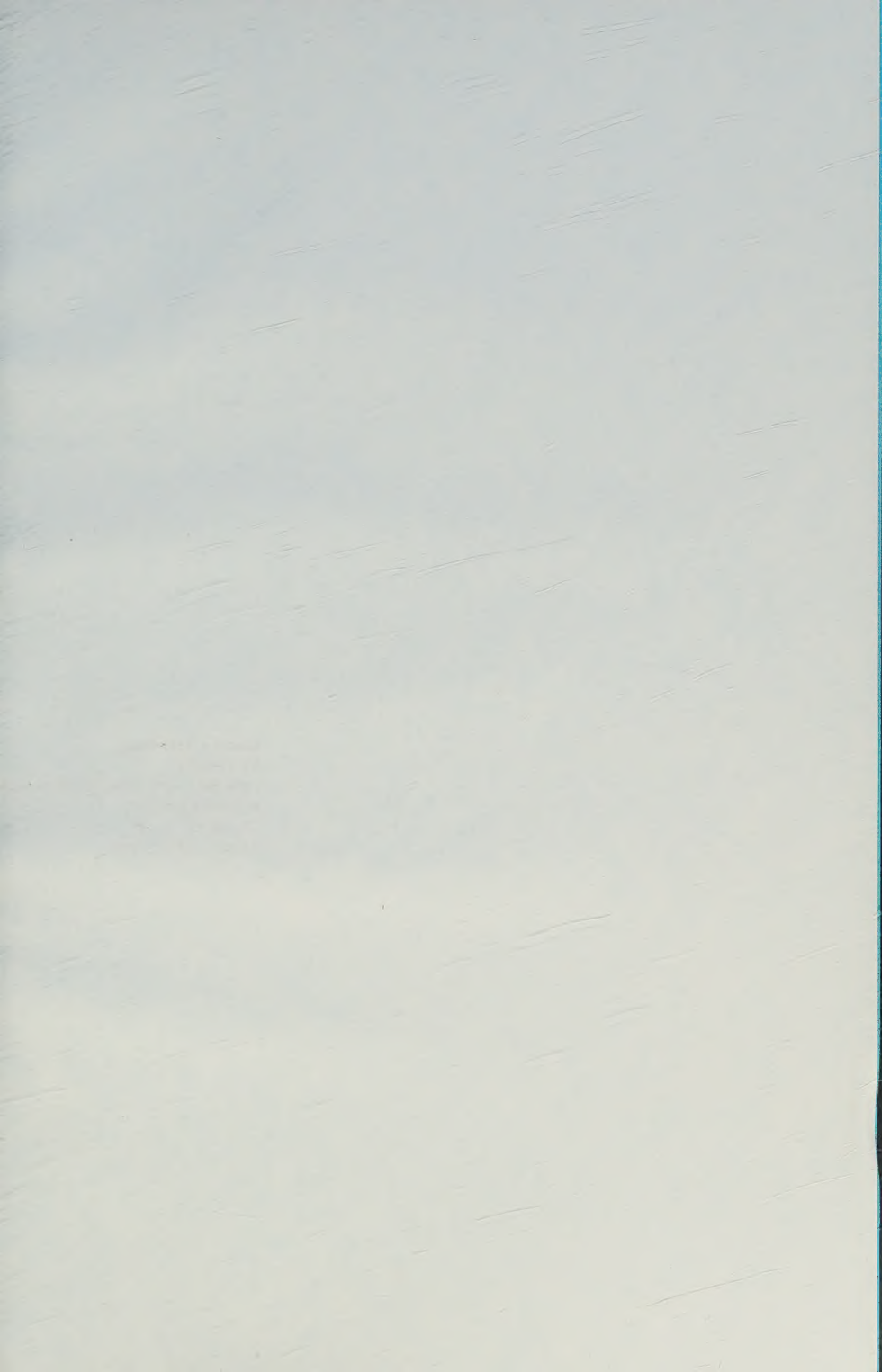
Experimentelle Untersuchungen zum Elektrolytstoffwechsel
nach Chlorthalidonbehandlung.

Naunym-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u.Pharmak. 247, 136 (1964)

LEBENS LAUF

Name: Wilfried SCHIMMEL
geb.: 27.2.1953 in Alsheim/b. Worms
Eltern: Frau Frieda geb. Becker und Willi Schimmel
Volksschule: 1959 - 1963 in Alsheim
Gymnasium: 1963 - 1971 in Oppenheim
Abitur: 1971 Gymnasium Oppenheim
Studium: 1971 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Physikum: 1975 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Approbation: 1979 Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Seit 1.11.1979 Assistenzarzt in der Abteilung für Anaesthesie und Wiederbelebung, Städt. Krankenhaus Kaiserslautern.



Druck + Erstellung

Kh. Reinartz

Fotokopier- u. Vervielfältigungszentrum

Münsterstraße 19/21

6500 Mainz / Rh.

Telefon: 06131/22400

